

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1933-1934. — N° 96

LE
RENOUVEAU DE L'ANTIMOINE
(THÉRAPEUTIQUE TROPICALE)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement, le vendredi 22 décembre 1933,

PAR

Roger-Pierre BOUISSOU

ÉLÈVE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE

EXTERNE DES HÔPITAUX

Né à AUBIN (Aveyron), le 5 octobre 1909

Examineurs de la Thèse	{	MM. BONNIN, professeur . . .	<i>Président.</i>
		LABAT, professeur . . .	<i>Juges.</i>
		AUBERTIN, agrégé . . .	
		VITTE, agrégé	

PARIS

A. MARETHEUX ET L. PACTAT, IMPRIMEURS

4, RUE CASSETTE, 4

1933

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1933-1934. — N° 96

LE
RENOUVEAU DE L'ANTIMOINE
(THÉRAPEUTIQUE TROPICALE)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement, le vendredi 22 décembre 1933,

PAR

Roger-Pierre BOUISSOU

ÉLÈVE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE

EXTERNE DES HÔPITAUX

Né à AUBIN (Aveyron), le 5 octobre 1909

Examineurs de la Thèse	{	MM. BONNIN, professeur . .	<i>Président.</i>
		LABAT, professeur . .	{ <i>Juges.</i>
		AUBERTIN, agrégé . .	
		VITTE, agrégé	

PARIS

A. MARETHEUX ET L. PACTAT, IMPRIMEURS

1, RUE CASSETTE, 1

1933

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. SIGALAS . . . Doyen.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. POUSSON, MOURE, W. DUBREUILH, RIVIÈRE, BARTHE, DENIGÈS, AUCHÉ, SELLIER.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale.	MAURIAC.	Zoologie et parasitologie	MANDOUL.
Id.	CASSAET.	Médecine expérimentale.	DUPÉRIÉ.
Clinique chirurgicale	CHAVANNAZ.	Clinique ophtalmologique	TEULIÈRES.
Id.	BÉGOUIN.	Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	ROCHER.
Pathologie et thérapeutiques générales	CARIES.	Clinique gynécologique	GUYOT.
Clinique d'accouchements	ANDÉRODIAS.	Clinique médicale des maladies des enfants	CRUCHET.
Anatomie pathologique et microscopie clinique	SABRAZÈS.	Clinique biologique et médicale	DELAUNAY.
Anatomie	VILLEMIN.	Physique médicale et pharmaceutique	SIGALAS.
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL.	Médec. coloniale et clin. des mal. exotiques	BONNIN.
Physiologie.	PACHON.	Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	PETGES.
Hygiène	LEURET.	Clinique des maladies des voies urinaires	DUVERGEY.
Médecine légale et déontologie	LANDE.	Clinique des maladies nerveuses et mentales	ABADIE.
Electroradiologie et clin. d'électricité médic.	RÉCHOU.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Chimie	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée	LABAT.
Botanique et matière médicale	BEILLE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie	CREYX.
Pharmacie	DUPOUY.	Clinique dentaire.	CAVALIÉ.

MM. MICHELEAU (Médecine générale), MURATET (Anatomie pathologique), GOLSE (Pharmacie), LACOSTE (Histologie).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie	DUBEQ.	Chirurgie générale	PAPIN.
Id.	DUFOUR.	Id.	JEANNENEY.
Physiologie.	FABRE.	Id.	CHARRIER.
Parasitologie et sciences naturelles	R. SIGALAS.	Id.	LOUBAT.
Médecine générale	N.	Obstétrique	PERY.
Id.	AUBERTIN.	Id.	RIVIÈRE.
Id.	DAMADE.	Ophtalmologie	BEAUVIEUX.
Id.	PIÉCHAUD.	Dermatologie et syphiligraphie	JOULIA.
Id.	DELMAS-MARSALET.	Chimie générale pharmaceut. et toxicologie	VITTE.
Maladies mentales	PERRENS.		

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire	PAPIN.	Puériculture	FAUGÈRE.
Physiologie.	FABRE.	Démonstrations et préparations pharmaceutiques	GOLSE.
Accouchements	PERY.	Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS.
Ophtalmologie			MM. CABANNES.
Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes			N.
Cours complémentaire annexe : Prothèse et rééducation professionnelle			GOURDON.
Id. Clinique dentaire			DELGUEL.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.



A MA MÈRE

*Qui m'a toujours témoigné sa
grande bonté et une affection
sans limites.*

A MON PÈRE

*Il a guidé mes premiers pas
dans la médecine et restera tou-
jours pour moi un exemple de
conscience, de droiture et de
travail.*

*A tous les deux, hommage de
reconnaissance et d'affection in-
finies.*

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR E. GOUÉ

AGRÉGÉ DE L'UNIVERSITÉ

A MES MAÎTRES

A MES CAMARADES
DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ
DE LA MARINE

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL DARGEIN

DIRECTEUR DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ

DE LA MARINE ET DES COLONIES

COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR

CROIX DE GUERRE

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

A MONSIEUR LE MÉDECIN EN CHEF BRUN

SOUS-DIRECTEUR DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ

DE LA MARINE ET DES COLONIES

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

CROIX DE GUERRE

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. BONNIN

PROFESSEUR DE MÉDECINE COLONIALE ET CLINIQUE DES MALADIES EXOTIQUES

MÉDECIN DES HÔPITAUX

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

LE
RENOUVEAU DE L'ANTIMOINE
(THÉRAPEUTIQUE TROPICALE)

INTRODUCTION

L'antimoine a, au cours des siècles, suscité de généreux enthousiasmes et déchaîné contre lui des haines tenaces.

Il a même été l'objet d'une grande querelle dont nous essaierons de brosser un tableau assez concis dans les pages qui vont suivre. Moins connue que l'histoire de la célèbre découverte de la circulation du sang, elle nous permet d'assister non seulement à des querelles passionnées d'Ecole, mais encore à l'évolution lente et progressive de l'esprit médical.

Vieux remède autrefois très prisé par certains, très discuté par d'autres, il était presque entièrement banni de la pharmacopée au commencement du ^{xx}^e siècle.

Son importance croissante dans le traitement d'une série d'infections redoutables tropicales, la découverte et l'emploi des différents composés modernes d'antimoine méritaient une étude que nous avons entreprise dans l'espoir d'attirer l'attention sur la valeur de ce vieux médicament.

Nous ne saurions commencer cette étude sans adresser à nos maîtres l'hommage de notre profonde gratitude pour l'ensei-

gnement journalier que nous avons reçu au cours de nos études médicales.

Qu'il nous soit permis de venir remercier d'abord M. le Professeur Bonnin, instigateur de ce travail, qui a été toujours pour nous un maître bienveillant. Nous garderons le souvenir le plus reconnaissant tant pour ses conseils que pour l'indulgente sympathie dont il n'a cessé de nous entourer.

Nous ne voulons pas oublier les autres maîtres dont nous avons suivi les excellentes leçons ; que MM. les Professeurs Cruchet, Petges, Rocher et le D^r Rabère nous permettent de venir exprimer ici, avec le témoignage de notre entière gratitude, l'hommage de nos respectueux sentiments.

CHAPITRE PREMIER

HISTOIRE THÉRAPEUTIQUE DE L'ANTIMOINE

La connaissance de l'antimoine remonte à la plus haute antiquité. Dans les livres anciens, les historiens ont traduit le mot hébreu pük par le nom latin et grec de ce métal. Ce mot désigne toujours une poudre noire, très vraisemblablement du sulfure d'antimoine, dont les femmes juives et égyptiennes se servaient pour peindre le tour des yeux et les faire paraître plus grands. On peut d'ailleurs lire dans la *Bible* le passage suivant, qui semble bien se rapporter à la connaissance de ce métal.

« Jéhu vint ensuite à Jézabel. Or, Jézabel, ayant appris son arrivée, se para les yeux avec du fard » (en latin : *depinxit oculos suos stibio*) [*Les Rois*, liv. IV, vers. 30].

Il n'est pas douteux que chez tous les peuples d'Orient, dont l'histoire a précédé celle du monde grec et du monde romain, l'antimoine était déjà connu. Ils s'en servaient aussi comme cosmétique et le considéraient comme un métal précieux.

Hippocrate ne l'a pas ignoré et dans son *Traité des Maladies internes* il s'étend longuement sur son emploi, en particulier dans les maladies « hystériques et bilieuses ». Quelques historiens ont nié la véracité de ce fait et ont voulu voir dans le mot τετραγωνώ, rencontré dans les œuvres d'Hippocrate, un médicament tout autre que l'antimoine. Il est difficile de prendre parti, mais le témoignage de ses élèves est formel à ce sujet ; le grand médecin de Cos n'aurait pas ignoré l'emploi de ce métal.

Avec Pedacion Dioscoride, médecin d'Antoine et de Cléopâtre, l'hésitation n'est plus permise. Non seulement il parle

de l'antimoine dans ses œuvres, mais encore il indique un procédé de calcination qui, bien qu'imparfait, pouvait donner de l'antimoine métallique. Il en faisait un usage très étendu et connaissait ses propriétés dessiccatives, astringentes et cathérétiques.

Pline, le grand encyclopédiste de son temps, a rapporté toutes les propriétés décrites par Dioscoride, ajoutant de nouvelles indications et faisant entrer l'antimoine dans la pharmacopée de l'époque. Cependant, il faut bien reconnaître que Grecs et Romains avaient méconnu la principale propriété de ce corps : son action vomitive.

Au moment de la décadence de l'Empire romain, la médecine ne tarde pas à se dégrader. Le monde est entraîné par l'amour du lucre, des honneurs et de la volupté; « celui qui s'adonne à cet art est considéré comme un insensé ». Un retour aux principes élevés d'Hippocrate se fait avec Galien, le grand médecin de l'art médical antique. Dans *Methodus Medendi*, consacré surtout au traitement des affections externes, nous trouvons mentionné le stibium. Il soumettait ce corps à de multiples usages, le préconisait dans le traitement des ulcères, mais ignorait sa propriété purgative.

Nous ne nous arrêterons pas aux disciples de Galien, qui continuèrent l'œuvre du maître sans ajouter grand'chose de nouveau.

Après eux, c'est l'écroulement du monde romain et le triomphe de l'islamisme, avec ses répercussions fâcheuses. Pourtant ce sont les Arabes eux-mêmes qui remirent en honneur la pratique de la médecine. Des Académies furent fondées, des écoles furent ouvertes et de nombreux médecins participèrent à cette véritable renaissance. L'un des plus illustres, Avicenne, ne semble pas avoir méconnu l'usage de l'antimoine, puisqu'il l'employait dans le mal caduc.

L'antimoine va maintenant susciter des enthousiasmes délirants et des luttes ardentes et passionnées.

Si le Moyen Age représente une grande époque au point de vue social, il représente aussi une époque très curieuse au point de vue littéraire et scientifique. Les doctrines fantastiques fleurissent, les alchimistes forment des associations mystérieuses, mais la chimie est de plus en plus étudiée. Sous prétexte d'établir des recettes pour faire de l'or, les chimistes étudient

le monde des métaux. L'antimoine n'échappe pas à leurs recherches et le fruit de leurs expériences se manifeste sous la forme de préparations et combinaisons jusqu'alors ignorées. Régule d'antimoine, antimoine cru, etc., et d'autres préparations qu'il serait trop long d'énumérer, sont successivement élaborées.

Pendant la Renaissance, la médecine participe au mouvement général, des idées originales sont développées, des découvertes quelquefois sans lendemain sont réalisées, mais l'esprit de recherche fleurit parmi tous les savants.

Un nom s'impose dans l'histoire de l'antimoine, ou plutôt dans l'histoire de la chimiothérapie. Bombast Von Honenheim, dit Paracelse (1493-1541), au tempérament passionné, mais au génie un peu lourd, chef d'École, véritable apôtre de la médecine spagirique (1), flétrit dans ses œuvres « les médecins à gants blancs qui ont peur de se salir les doigts dans les laboratoires et qui croient tout expliquer par les préceptes galénistes et hippocratiques ». Son thème favori est le suivant : faire passer l'étude des corps tirés de la chimie du domaine de la spéculation dans celui de la pratique journalière. C'est une véritable révolution qu'il opère, bousculant les vieilles idées galénistes et introduisant l'antimoine dans la thérapeutique interne ; c'est bien lui le père de la chimiothérapie.

Certains commentateurs ont prétendu que l'emploi de l'antimoine dans les affections organiques serait dû à un moine allemand du couvent d'Erfürth, Basile Valentin, qui vivait vers 1413. L'existence de ce moine est plus que douteuse, et il est inutile de rappeler ici l'histoire bien connue des moines purgés par leur supérieur. Si celui-ci n'a jamais existé, on peut se demander quel est l'auteur du *Currus Triumphalis Antimonii*, qui vante les vertus admirables de l'antimoine et dénonce les effets nocifs de ce remède pris à doses inconsidérées. Vraisemblablement, tous les ouvrages attribués à Basile Valentin sont dus à un chimiste qui aurait pris ce pseudonyme pour pouvoir développer ses idées sur la chimie de l'époque.

En somme, comme le dit Krieger dans sa thèse, après avoir lu avec attention les passages des œuvres de B. Valentin et de

(1) Spagirie : nom donné anciennement à la chimie.

Paracelse, où il est question de l'antimoine, on s'aperçoit que l'étude chimique n'a fait que très peu de progrès ; au point de vue thérapeutique, au contraire, elle a fait un grand pas ; on a découvert sa propriété vomito-purgative.

A la suite de Paracelse et de ses sectateurs, un engouement pour les théories du maître sévit parmi les « intellectuels ». Cet engouement gagna les masses et l'on vit pasteurs, instituteurs, petites gens, pratiquer la médecine au nom des nouveaux principes. C'est l'époque où l'antimoine est recommandé dans une foule de maladies ; il est prescrit dans les affections les plus différentes, manie, mélancolie, coliques...

En 1550, les Universités d'Allemagne adoptent la thérapeutique stibée. L'influence de Paracelse est grande et ne tarde pas à se faire sentir à l'étranger.

En 1562, au cours d'une épidémie de peste en Bohême, les médecins emploient largement l'antimoine, et quelquefois avec succès.

A. Gallus, médecin de Trente, fort renommé, lors « d'une inflammation de l'estomac, du cœur et du poumon », absorbe « 3 grains d'antimoine subtilement pulvérisé et mêlé avec sucre rosat » et ne tarde pas à guérir.

L'Italie fait bon accueil aux préparations d'antimoine et, événement plus important, le collège de Londres le place dans sa pharmacopée. L'ait significatif, lorsqu'on aura fait remarquer qu'aucun médicament n'entre dans son antidotaire sans avoir été examiné sérieusement et confirmé par les expériences.

En France, l'antimoine n'acquiesce pas droit de cité immédiatement et dressa les uns contre les autres adversaires et partisans de ce nouveau médicament. La lutte prit une telle acuité qu'elle mit aux prises pendant de nombreuses années les esprits les plus éminents de l'époque. Cette lutte, connue sous le nom de querelle de l'antimoine, constitue une véritable guerre de Cent Ans, qui dura de 1566 à 1666. Elle jeta dans une lutte fratricide les deux Facultés rivales, la Faculté de médecine de Montpellier et la Faculté de médecine de Paris. Le prétexte de la querelle fut le suivant : devait-on utiliser l'antimoine en thérapeutique interne ? Le vrai motif fut la

jalousie de la Faculté de Paris, fière de ses prérogatives et de son passé, à l'égard de la Faculté de Montpellier qui menaçait de prendre une place beaucoup trop importante.

Pour bien comprendre cette querelle passionnée, il est nécessaire d'établir un bref parallèle entre les deux Facultés. D'un côté, la Faculté de Paris, orthodoxe, dogmatique, fanatique des idées traditionnelles, méprisant entièrement la méthode expérimentale ; de l'autre, la Faculté de Montpellier, à tendances libérales, très ouverte aux idées nouvelles, et en particulier à l'expérimentation chimique. La Faculté de Paris montre une répugnance marquée à l'égard de la chimie, car elle ne peut invoquer l'autorité des anciens à son sujet. Ainsi se constituent deux clans opposés : les médecins galénistes d'une part, les médecins spagiristes de l'autre.

Le premier auteur connu de cette fameuse querelle est Loys de Launay, médecin de La Rochelle. En 1564, sous l'influence des idées de Paracelse, il fait paraître un traité : *Les facultés et vertus admirables de l'Antimoine*, dans lequel il vante « les vertus admirables et divines de ce corps » et cite des cas de guérison. Cet ouvrage mit le feu aux poudres. Un médecin de Paris, Jacques Grévin, voulut faire taire ce médecin provincial qui avait osé élever si haut la voix. Il répond par une violente attaque contre l'antimoine et contre de Launay, met en doute la science de ce médecin *étranger* (1) et le menace des foudres de la Faculté.

Les esprits s'échauffent et la Docte Faculté, troublée dans la quiétude de ses idées hippocratiques, décide d'intervenir officiellement. Elle rend alors un décret, le 30 juillet 1566, dans lequel elle relègue l'antimoine au rang des poisons. La même année, le Parlement prend un arrêt contre l'antimoine, interdisant formellement son emploi. On ne peut affirmer la véracité de ce dernier fait mis en doute par certains commentateurs.

De Launay répond à J. Grévin, en décembre 1566. Le deuxième discours de J. Grévin est encore plus injurieux que le premier, de Launay y est traité de calomniateur, d'ignorant, de baudet. Cependant, la querelle ne tarde pas à diminuer de

(1) Etranger à la Faculté de Paris.

violence malgré une seconde réponse de de Launay, tandis qu'à l'étranger l'antimoine triomphait.

En Hollande, Libavius (1560-1616), le plus fécond des élèves de Paracelse, résume l'action de l'antimoine de la façon lapidaire suivante : *vomere, cocare, sudare*, et recommande son emploi.

En 1620, Cornachinus, professeur à Pise, fait connaître une poudre à base de scammonée, d'antimoine diaphorétique et de crème de tartre : la *poudre cornachine*. La découverte du tartre stibié était en puissance dans ce nouveau produit, mais c'est à Myusicht que l'on doit l'introduction du tartre stibié dans la médecine. Cet événement n'est pas un des moindres, car il marque l'une des plus importantes acquisitions de la thérapeutique.

En 1638, événement surprenant, l'antimoine paraît à l'antidotaire sous la forme de vin antimonié. C'est alors un tollé général, une véritable levée de boucliers. Les haines se rallument, la tension entre Paris et Montpellier atteint son maximum et l'éclat inévitable se produit. Th. Renaudot en offre le prétexte.

Il est nécessaire d'étudier rapidement les deux grandes figures qui dominèrent la lutte mettant aux prises les deux Facultés.

Théophraste Renaudot, élève de la Faculté de Montpellier, plus connu de nos jours comme inventeur de la gazette, inaugure à Paris, en 1633, ses conférences du « Bureau d'Adresses », dans lesquelles il enseignait « la clinique et l'étude de la chimie appliquée à la médecine ». Farouche partisan de l'antimoine, il publie des traités pour répandre ses idées et accueille dans ses conférences les apothicaires qu'il traite d'égal à égal. Il fonde ainsi, à côté de la Faculté de Paris, une Faculté libre, fréquentée non seulement par les élèves de la Faculté, mais aussi par les esprits les plus distingués de l'époque.

Gui Patin, docteur régent de la Faculté de Paris, esprit caustique, traditionaliste, dont la plume venimeuse s'exerce contre les idées nouvelles et les médecins étrangers, n'avait pas assez de traits mordants pour accabler la « troupe stibiale ». Ennemi irrécconciliable de Th. Renaudot, nombreux sont ses ouvrages

où sa haine pour la chimie éclate. Sa mauvaise foi, sa partialité font peu d'honneur à cet éminent doyen que rien ne fera jamais démordre de ses idées. Pendant près de quatorze ans, c'est, entre Renaudot et lui, une succession de discours, de livres, de procès qui aboutissent finalement à un arrêt du Parlement en 1644. Il est défendu à Th. Renaudot et aux médecins de Montpellier d'exercer la médecine à Paris. Gui Patin triomphait.

La question antimoniale ne tarde pas à passer au second plan, elle n'est plus le *casus belli*, mais la lutte reste engagée entre Gui Patin, les médecins étrangers et les apothicaires.

En 1651, Jean Chartier, professeur au Collège Royal et médecin d'Henriette d'Angleterre, rallume la querelle par son livre : *La science du Plomb sacré des sages*, dans lequel il fait un long panégyrique de l'antimoine. Il est chassé de la Faculté.

Il serait trop long d'indiquer par le détail tout ce qui est relatif à cette affaire ; toujours est-il qu'en 1653 l'opinion a évolué. Au sein de la Docte Faculté, il y a quelque chose de changé, puisque 61 de ses docteurs régents reconnaissent l'antimoine « qu'un médecin peut employer à combattre heureusement grand nombre de maladies moyennant qu'il le fasse avec beaucoup de discrétion ».

Eusèbe Renaudot fait paraître, en 1653, un gros in-folio de 400 pages dédié à Guénant (1) : *L'Antimoine justifié et l'Antimoine triomphant*. Il fait de l'antimoine une véritable panacée et condamne les doctrines d'Hippocrate et de Galien. Deux répliques ne tardent pas à être données, l'une par J. Merlet, l'autre par Jacques Perreau dans son livre : *Le Rabbat Joye de l'Antimoine*. Les épithètes les moins flatteuses sont décernées au fils de Th. Renaudot et J. Perreau flétrit l'usage de l'antimoine, « métal qu'il faut haïr et fuir comme la peste ».

Un incident imprévu va départager adversaires et partisans de l'antimoine. En 1658, lors de la campagne de Flandre, Du

(1) Guénant est un médecin célèbre par ces vers de Boileau :

Guénant, sur son cheval, en passant m'éclabousse...

Il compterait plutôt combien dans un printemps

Guénant et l'antimoine ont fait mourir de gens.

Saussoy, humble médecin d'Abbeville, appelé auprès du roi atteint d'une maladie grave (fièvre typhoïde? scarlatine?), le purgea avec une once d'antimoine. Le roi ne tarda pas à guérir, et partisans de chanter les louanges de ce bon médicament. Cette once marque la première étape du triomphe de l'antimoine.

En 1666 eut lieu la réhabilitation officielle, malgré l'opposition de dix docteurs, parmi lesquels Gui Patin et Germain Blondel, futur doyen. Un décret est rendu le 6 août 1666, dans lequel le vin émétique est autorisé comme remède purgatif pouvant être prescrit par les médecins.

C'est la victoire de l'antimoine. Gui Patin est obligé de s'incliner, mais il garde toute sa rancœur. En 1672, la thèse de P. Ozon, présentée devant la Faculté de Paris, consacre définitivement l'antimoine dans la thérapeutique de l'époque. La chimie avait raison de la Faculté.

*
* *

L'apaisement s'étant fait enfin dans les esprits, l'antimoine prend droit de cité dans la thérapeutique journalière. Son étude chimique est perfectionnée par Nicolas Zémery, qui décrit tous les composés connus et leur mode de préparation.

Il est un mode d'action qu'on ne peut passer sous silence et qui a été bien expérimenté par les observateurs du XIX^e siècle ; c'est la pratique du contro-stimulisme.

Rasori, en 1800, à Gênes, lors d'une épidémie de pneumonies, généralisa l'application du tartre stibié à haute dose. « Il distingue dans l'économie deux puissances actives, mais opposées. Ces deux forces sont appelées *stimulus* et *contro-stimulus*. Si elles se contre-balancent, elles constituent l'état physiologique, mais souvent l'équilibre se rompt ; alors se manifeste l'état morbide ou la *diathèse*. Cette diathèse peut avoir lieu par excès ou par défaut d'excitabilité. Dans le premier cas, c'est la diathèse du stimulus ; dans le deuxième, c'est la diathèse du contro-stimulus » (1). Toutes les maladies ressortissant à la

(1) H. GINTRAC, *Effets thérapeutiques du tartre stibié à haute dose*, chez Gounouilhou, Bordeaux, 1851.

première diathèse demandent des remèdes hyposthénisants. Les composés antimoniaux à haute dose répondent à ce but par leurs propriétés contro-stimulantes.

Rasori fut suivi dans sa méthode par nombre de médecins du xix^e siècle. Laënnec fut le premier en France, en 1817, à appliquer sa méthode, tout en donnant une explication autre de l'action contro-stimulante.

Avec Broussais, légère éclipse de la médication stibiée, puis l'antimoine est employé dans les maladies de poitrine, qui constituent le véritable champ où le triomphe des antimoniaux est assuré. Trousseau recommande tout spécialement ce médicament à doses élevées dans le traitement de la pneumonie. Il l'utilise dans le rhumatisme articulaire aigu et essaie de remettre l'antimoine métallique en vogue. Mais il faut bien reconnaître que l'enthousiasme pour cette méthode nouvelle du contro-stimulisme, dont le moins qu'on en puisse dire était qu'elle était dangereuse, ne tarda pas à s'éteindre. La plupart des médecins, redoutant son action dépressive sur le cœur, ne lui réservaient qu'une place minime dans leurs prescriptions et se bornaient à utiliser le kermès minéral et l'oxyde blanc d'antimoine à petites doses en thérapeutique pulmonaire, à titres d'expectorants.

L'antimoine menace de nouveau de tomber dans l'oubli lorsqu'en 1907, à la suite des premiers résultats obtenus dans le traitement de la syphilis et des spirilloses par l'arsenic, l'attention des chercheurs est orientée vers une voie nouvelle. C'est de cette date, de ces travaux, que part l'histoire véritable de la chimiothérapie moderne de l'antimoine.

CHAPITRE II

LES COMPOSÉS ANTIMONIAUX, LEUR ÉVOLUTION CHIMIQUE

Par suite de la valeur que l'usage de l'antimoine a acquise en médecine tropicale, l'histoire de la découverte des préparations modernes antimoniales et leur introduction dans la thérapeutique présentent un intérêt général certain.

La découverte des propriétés trypanocides de l'émétique par Plimmer et Thomson en 1907, confirmée par Nicolle et Mesnil en France, marque le début de l'emploi de l'antimoine en médecine tropicale. De nombreuses expérimentations cliniques montrèrent que la thérapeutique de l'antimoine ne devait pas être limitée uniquement aux trypanosomiasés ; aussi commença-t-on à l'appliquer à une foule d'autres maladies, telles que Kala-Azar, bilharziose, lèpre.

... Néanmoins, l'émétique, forme sous laquelle l'antimoine fut employé au début, possédait de nombreux inconvénients. La chimie organique moderne eut donc pour but de substituer à l'émétique d'autres composés d'antimoine qui, en possédant des propriétés thérapeutiques égales, pourraient être mieux supportés. L'exemple de l'arsenic était là présent à toutes les mémoires, véritable stimulant pour les chercheurs. La découverte des composés organiques d'antimoine allait commencer.

C'est l'étude des différents produits préparés et leur évolution chimique qui va maintenant nous occuper. Nous ferons, en premier lieu, une distinction entre les composés minéraux et les composés organiques. Nous n'étudierons que les deux plus importants des composés minéraux : le tartrate d'antimoine et

de potassium, et le tartrate double d'antimoine et de sodium. Les composés organiques étant très nombreux, seuls les principaux d'entre eux nous retiendront ici ; nous les diviserons, pour la facilité de l'étude, en composés pentavalents et composés trivalents.

Composés minéraux.

L'ÉMÉTIQUE.

Le tartre stibié, découvert par le physicien hollandais Myusicht en 1932, et étudié après lui plus soigneusement par Glauber, était employé autrefois à l'aide d'un moyen ingénieux. On laissait séjourner du vin dans un gobelet d'antimoine et on faisait absorber au malade le produit ainsi formé, qui n'était autre que du vin émétique. Son emploi au ^{xix}^e siècle sous forme de solution aqueuse, vin, poudre, pilules, était très répandu dans la thérapeutique interne ; c'est l'époque du Rasorisme, de Laënnec, de Trousseau, des doses contro-stimulantes. Puis ce médicament fut laissé de côté. Il allait réapparaître dans la thérapeutique, car les maladies coloniales venaient offrir un vaste champ d'expérimentation nouvelle.

En 1913, Machado et Vianna, au Brésil, guérissaient 2 cas de leishmaniose cutanée par des injections intraveineuses d'émétique. Mais c'est à l'Ecole italienne, dirigée par le professeur Jemma, que nous sommes redevables de l'introduction de la médication stibiée, sous forme d'émétique, dans la thérapeutique coloniale.

Di Cristina et Caronia eurent l'idée, après des essais infructueux de vaccinothérapie, d'utiliser les composés stibiés pour la cure du Kala-Azar infantile et publièrent les premiers résultats favorables obtenus par ce procédé en 1915.

La même année, Mac Donagh attirait l'attention sur l'émétique et Christopherson commençait ses premières expérimentations cliniques dans la bilharziose. Depuis ce moment l'action bienfaisante de l'émétique était une notion parfaitement acquise.

Le tartre stibié contient 36 p. 100 d'antimoine trivalent. Il est administré surtout sous forme de solution aqueuse, dont le

taux est variable, mais de préférence en injections intraveineuses. D'autres voies d'administration ont été essayées, mais sans grand succès : voie intramusculaire, voie buccale (Castellani-Longo, *Pediatrics*, août 1917), voie d'absorption cutanée (Rogers, *Brit. med. Journ.*, 1918), voie rectale (H. F. Wilson, Surgly).

Les excellents effets de ce médicament ne sont pas sans quelques inconvénients, les solutions en sont délicates à stériliser, l'injection est douloureuse et peut être suivie, lorsqu'elle est intramusculaire, de nécrose ou d'abcès. Il se produit parfois des phénomènes toxiques : vomissements, diarrhée, toux quinteuse, complications broncho-pulmonaires, qui peuvent en rendre l'administration délicate. On a même signalé des cas de mort, et l'année dernière A. Mackensie rapportait 4 cas de mort à la suite d'injections d'émétique. Accidents pouvant être imputés, d'après lui, soit à la vieillesse des préparations, qui deviendraient alors toxiques, soit à des susceptibilités individuelles.

On peut reprocher au tartre stibié le fait que la dose thérapeutique utile est toujours très voisine de la dose susceptible de provoquer des accidents. Seule la voie intraveineuse doit être utilisée, la voie intramusculaire donnant des accidents locaux, les voies buccale, cutanée et rectale étant insuffisantes. D'ailleurs, malgré ces inconvénients, certains auteurs recourent encore à l'administration d'émétique intraveineux dans la trypanosomiase, la bilharziose, le Kala-Azar, en particulier dans les cas rebelles ou lorsqu'il y a stibio-résistance à un autre médicament.

Dans la thérapeutique journalière, nous retrouvons l'émétique à titre de vomitif, de purgatif, d'expectorant, mais ses indications sont assez rares.

L'ÉMÉTIQUE DE SOUDE.

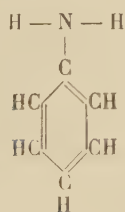
C'est un tartrate double d'antimoine et de sodium, plus facile à préparer que le tartre stibié. Les solutions d'émétique de soude sont plus stables et sont préparées dans le commerce par la maison Poulenc, en ampoules de 2 cent. cubes, dosées de 2 à 6 p. 100 ; elles portent le nom de Stibyal.

Depuis les travaux de Christopherson, l'émétique de soude est considéré comme moins toxique et plus assimilable que les sels de potassium. Timpano, en Italie, l'emploie de préférence au tartre stibié ordinaire, car il est mieux toléré tant par les adultes que par les enfants. Quelques auteurs (M. Coussa) ont signalé des accidents à la suite d'injections de Stibyal. Ce produit a été utilisé maintes fois à la Clinique des maladies exotiques de la Faculté de médecine de Bordeaux dans les cas de bilharziose intestinale et vésicale, de lympho-granulome bénin, sans jusqu'ici aucun des phénomènes d'intolérance qui ont pu en faire rejeter l'emploi par certains.

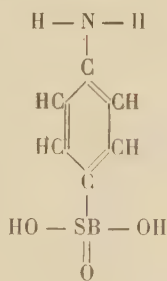
L'émétique de soude s'emploie cependant avec les mêmes précautions que le tartre stibié. Il doit être injecté par voie intraveineuse; avec ce mode de traitement, bien des ennuis sont évités. Pas de douleur au niveau des injections, pas d'abcès ni de foyer de nécrose, pas d'accumulation du produit ni de décharge massive, mais résorption totale et immédiate du médicament. Le traitement est énergique, sa durée est aussi variable qu'avec l'émétique de potasse.

Composés pentavalents.

On a travaillé pendant de longues années pour essayer d'obtenir, par des travaux de synthèse, une préparation plus efficace et moins toxique que le tartre stibié. En 1911,



(a)



(b)

H. Schmidt, au Laboratoire scientifique de la manufacture de Von Heyden, réussit à utiliser les diazo composés. Ces diazo

composés jouent un rôle extrêmement important dans la fabrication des teintures et étaient obtenus par une synthèse entièrement nouvelle des composés de carbone et d'antimoine pentavalent.

Prenant l'aniline (*a*), corps bien connu employé dans la fabrication de certains colorants et faisant agir l'oxyde d'antimoine, il y a formation d'un acide stibinique organique avec dégagement d'azote, c'est la diazo-synthèse réalisée par H. Schmidt.

Il y a substitution dans la formule de l'aniline d'un atome d'hydrogène par un radical acide $\text{SbO}(\text{OH})^2$. Cet acide ainsi formé (*b*) $\text{NH}\cdot\text{CH}\cdot\text{SbO}(\text{OH})^2$ ou para-amino-phényl-stibinio acide est la substance mère de la plupart des composés organiques d'antimoine.

Pour la facilité de l'écriture, nous appellerons cet acide : acide stibanilique, et nous verrons que son rôle en thérapeutique coloniale est extrêmement intéressant. En effet, de lui dérive un certain nombre de composés dont nous allons étudier maintenant les principaux.

Cet acide lui-même et ses sels, par exemple le sel de sodium, que nous étudierons un peu plus loin sous le nom de stibamine, ne peuvent être employés en thérapeutique par suite de leur stabilité insuffisante. Mais, d'un autre côté, on trouva parmi les nombreux dérivés de l'acide stibanilique, que H. Schmidt avait préparés, certains composés suffisamment stables. Ces dérivés furent soigneusement examinés par Uhlenhuth, Kuhn et ses collaborateurs, à l'aide d'expérimentations sur les animaux, et certains furent choisis pour des essais cliniques. Ils montrèrent des propriétés très satisfaisantes au point de vue chimiothérapique. Ce fut d'abord le para-acétylamino-phényl-stibinate de sodium, encore appelé stibacétine ou stibényl Bayer (*d*).

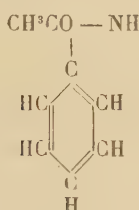
LE STIBÉNYL.

Au point de vue chimique, c'est un dérivé de l'aniline en passant par l'acétanilide (*c*) et l'acide stibanilique.

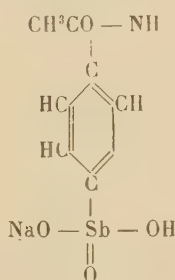
Le stibényl est une préparation d'antimoine contenant 33 p. 100 d'antimoine en combinaison organique, destinée à l'injection intraveineuse ou intramusculaire. Sa toxicité est

relativement faible, 1/10 de celle de l'émétique dans les expériences sur l'animal. L'introduction du groupe acétyl CH^3CO diminue beaucoup sa toxicité.

Utilisé en 1915 par Caronia, celui-ci avait vu qu'il était très bien supporté et très effectif dans le Kala-Azar infantile. Ses observations furent confirmées plus tard, en Italie, par Spa-



(c)



(d)

gnolio, Foti et Javaronne ; en Espagne, par del Diestro et Barrio, Garza, Pittaluga, Cattala, Torrademe, Lozano, Sadi de Bueu, Puente, Moragas y Garcia, Ortega, Martinez, et, en France, par Klippel et Monier-Vinard. Renault, Gendron, Lévy, Giraud et Massot.

Ce ne fut qu'après la grande guerre qu'il fut possible de mettre les acides stibiniques organiques dans le Kala-Azar. C'est à I. E. Napier, du département du Kala-Azar de l'École de Médecine tropicale de Calcutta, que l'on doit de bien connaître les avantages des dérivés de l'acide stibalinique, encore appelés composés pentavalents.

Il atteignit ce but par de patientes recherches qu'il mit ensuite en pratique par des méthodes exactes. Il est vrai que le stibényl ne rendit pas dans l'Inde les bons résultats obtenus en Italie (la cause n'a pas pu être éclaircie). En particulier, dans le Bengale et l'Assam où le Kala-Azar ne revêt pas tout à fait la même forme que dans les pays méditerranéens, les résultats ne furent pas très favorables. Mackie, en 1921, obtint encore des résultats décourageants. Ces échecs étant dus pour certains à la chaleur du climat, qui avait une influence sur les préparations, il fallait essayer de trouver un médicament stable qui puisse être employé aux Indes.

Napier de Calcutta, qui a contribué pour une grande part à la mise au point de la médication stibiée contre le Kala-Azar, a publié en 1923, dans l'*Indian medical Gazette*, les premiers essais d'un nouveau composé. Ce composé est un métachloro-para-acétylaminophénylstibinate de sodium et porte le nom de Stibosan ou Heyden 471.

LE STIBOSAN.

Sa teneur en antimoine est de 30,5 p. 100. Il se présente sous forme solide (poudre légèrement brune en ampoules scellées). D'après les expériences faites sous les tropiques, sa conservation est indéfinie. La solution est à effectuer de préférence avec de l'eau distillée stérilisée, ou mieux avec une solution stérilisée de NaCl récemment préparée. La solution possède une réaction neutre. Elle ne doit pas être conservée longtemps et présente une toxicité neuf fois moindre que l'émétique de soude. Son action thérapeutique est bien supérieure à celle de l'émétique ; de plus, sa tolérabilité est parfaite et le traitement est moins long. Des résultats favorables furent encore rapportés par E. B. Struthers en Chine, où le Kala-Azar est aussi très répandu.

L'URÉASTIBAMINE.

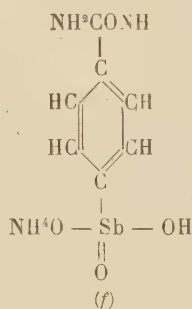
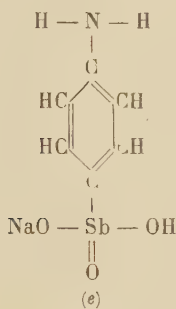
Parmi les sels que H. Schmidt avait primitivement préparés, il est un sel de sodium, dont nous avons parlé plus haut, peu toxique, mais de stabilité insuffisante, auquel Bramachari a donné le nom de Stibamine (e). Ce dernier fit des expériences avec ce produit, mais elles furent sans résultat.

En 1920, il obtient par l'action de l'urée sur l'acide stibannique un composé qu'il appela uréastibamine (f). Ce composé est un sel d'ammonium d'un dérivé carbamyle de l'acide stibannique.

L'uréastibamine est employée en solution aqueuse fraîche de concentration de 5 à 10 p. 100 et contient 36,9 p. 100 d'antimoine. Sa toxicité est extrêmement réduite, son action thérapeutique est très rapide, sa tolérance est parfaite.

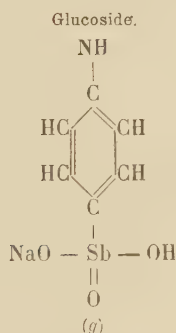
Exceptionnellement employée en Europe, même à l'heure actuelle, ce composé a progressivement détrôné les composés

minéraux d'antimoine et l'antimoine métallique colloïdal, considéré par Brahmachari lui-même comme un des agents thérapeutiques les plus actifs du Kalar-Azar. Il est surtout utilisé



aux Indes anglaises à la suite de Bramachari qui en est l'inventeur ; de plus, il est particulièrement recommandé s'il y a résistance aux autres composés d'antimoine.

A la suite de l'uréastibamine, d'autres composés doivent être également cités. En premier lieu, nous dirons quelques mots du néostam (*g*) qui est un stibamine glucoside. Il est fourni par Burrough Welcome and Co. C'est un glucoside azoté de



para-aminophénylstibinate de sodium, dans lequel un groupe glucoside prend la place du groupe acétyl de la stibacétine.

Il serait vingt fois moins toxique que l'émétique de soude (Fargher and Gray, 1921), tout en étant aussi actif. Il est donné par voie intraveineuse en solution à 4 p. 100 et présenterait les mêmes indications que le tartre stibié. Les résultats obtenus au cours d'essais cliniques dans le Kala-Azar ont été très favo-

rables. Il donne également de bons résultats dans le bouton d'Orient, dans la bilharziose et, disent certains, dans la filariose.

Un autre sel à base d'urée, l'uréastibol, s'est révélé remède efficace dans le kala-azar. C'est un sel d'urée et d'acide stibanique, mais n'est pas un para-carbamino-phényl-stibinate d'ammonium, comme l'uréastibamine. Il a été employé aux Indes par voie intraveineuse et donne les mêmes réactions que l'uréastibamine et les autres composés pentavalents antimonials.

Le néostam, l'uréastibol, et d'autres composés nouveaux, comme la novostiburée, l'aminostiburée, paraissent valoir l'uréastibamine sans lui être supérieurs.

LE NÉOSTIBOSANE.

Le stibosane, que nous avons étudié plus haut, ne réalisait pas l'optimum de la médication stibiée intramusculaire. Le facteur toxique n'était pas suffisamment éliminé et les injections n'étaient pas absolument indolores. Un effort devait être fait dans cette voie-là.

Le premier pas fut la découverte de la préparation Heyden 633, un sel aminé de l'acide stibalinique. Elle se présente sous la forme d'une poudre brune contenant 40 p. 100 d'antimoine métallique, livrée en ampoules fermées. Assez peu toxique, on pouvait en donner des doses relativement considérables.

Grâce à l'amélioration de la technique de fabrication, H. Schmidt, en collaboration avec les laboratoires de chimiothérapie et de pharmacologie de l'I. G. Farben Industrie d'Elberfeld, put pousser plus loin encore la diminution de la toxicité et la stabilisation du produit. La substance ainsi modifiée a reçu le nom de Néostibosane (693 B).

Caractères chimiques : C'est un composé stable obtenu à partir de l'acide stibanique et de la diéthylamine. Son nom chimique est le suivant : *p*-amino-phényl-stibinate de diéthylamine.

La teneur du néostibosane en antimoine pentavalent énergiquement fixé au carbone est de 42 p. 100 ; en dépit de ce taux élevé, il possède une toxicité très faible.

Il est délivré en ampoules sèches sous forme de poudre et se conserve indéfiniment, même dans les pays chauds. Les solutions injectables sont préparées extemporanément avec de l'eau distillée et ont une réaction neutre. Le taux de la réaction peut varier entre 5 et 25 p. 100, la solution à 25 p. 100 étant préférable parce qu'elle est isotonique.

Caractères pharmacologiques : La toxicité du néostibosane est faible comparativement aux autres combinaisons d'antimoine. Le tableau ci-dessous, mieux que tout raisonnement, le montrera d'une façon claire.

Doses tolérées en injections sous-cutanées pour une souris de 20 grammes :

Emétique	0 m ligr. 4
Stibosane	15 milligrammes.
693-B	40 milligrammes.

Sa tolérance locale est bonne. L'injection sous-cutanée dans l'oreille du lapin n'amène aucune réaction tissulaire, d'où possibilité de l'injection cliniquement par la voie intramusculaire. Son élimination est rapide, la moitié de la dose d'antimoine est déjà éliminée vingt-quatre heures après l'injection.

Il agirait en stimulant la formation par les tissus d'un milieu défavorable aux protozoaires. La réaction de l'organisme dure longtemps encore après l'élimination de l'antimoine; aussi suffit-il de faire un traitement intensif et de courte durée.

Se basant sur toutes ces considérations, Napier et Mullick ont adopté un système de traitement rapide, continu. Il consiste en huit injections intraveineuses de néostibosane faites quotidiennement pendant huit jours; ce qui ne nécessite que huit jours d'hospitalisation. A la suite de cette méthode, Napier a rapporté, en 1928, des résultats extrêmement intéressants dans le traitement du kala-azar.

L'index chimiothérapique du néostibosane est excellent, il est de 1/30, alors que, par exemple, pour le stibosane il est de 1/5 à 1/7 (1). (L'index chimiothérapique est le rapport de la

(1) Ces index sont tirés du travail du Dr Roehl, d'Elberfeld. Préparations d'antimoine dans le Kala-Azar expérimental chez l'hamster.

plus petite dose effective sur la plus grande dose tolérée, par kilogramme de poids.) Plus cet index est petit, plus le composé chimique est facile à manier au point de vue thérapeutique.

Le néostibosane est donc un excellent composé, puisqu'il répond à plusieurs buts. Il a une toxicité faible. Son administration n'est pas délicate (on peut l'injecter intramusculaire) et la durée du traitement est considérablement réduite, ce qui est un des avantages, et non un des moindres.

Les composés pentavalents que nous avons étudiés donnent de bons résultats, surtout dans le Kala-Azar. Dans d'autres maladies coloniales, en particulier dans la bilharziose, leur action paraît être un peu plus faible; aussi, dans l'état actuel des choses, il ne nous est pas possible de nous passer des composés trivalents qui, eux aussi, se révèlent beaucoup plus actifs dans cette maladie.

Composés trivalents.

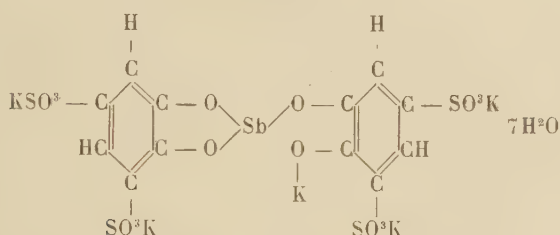
Parmi les composés trivalents, on doit citer en premier lieu l'émétique, que nous avons déjà étudié, qui donne des résultats favorables dans la bilharziose, malgré les nombreux inconvénients qu'il présente.

Les combinaisons synthétiques précédemment étudiées n'étaient pas très actives dans certaines affections; il existait une différence sensible entre les combinaisons stibiées organiques pentavalentes et les combinaisons complexes trivalentes de ce même métalloïde, les premières se révélant comme le médicament idéal de Kala-Azar et n'ayant que peu d'action dans le traitement de la bilharziose. Trouver une combinaison organique trivalente pour remplacer l'émétique dans la schistosomose, tel était le but que poursuivait depuis 1924 la section de recherches des Laboratoires d'hygiène publique du Caire, ainsi que le département scientifique de l'I. G. Farben Industrie.

Le traitement spécifique de la bilharziose par des injections de tartre stibié présentait des inconvénients. La solution aqueuse à injecter était acide (PH : 4,5); de plus, elle était instable par suite du PH des tissus. A l'heure actuelle, les pro-

duits utilisés sont des antimoniaux organiques dont la découverte est due à H. Schmidt et à ses collaborateurs. Ses nouveaux composés sont des complexes d'antimoine chimiquement reliés à l'émétique, ce sont des composés hydroxides aromatiques, catéchol et autres phénols polyhydriques.

L'introduction du groupe d'acide sulphonique $\text{—SO}^3\text{H}$ dans les composés catéchol d'antimoine amena la découverte d'un composé, l'antimosan (*a*) [H. 661].



C'est un produit neutre soluble et stable qui fut expérimenté en Egypte. De meilleurs résultats furent obtenus quand tous les atomes de potassium furent remplacés par des atomes de sodium. Ce nouveau sel S. D. T. 91 découvert par H. Schmidt, connu en Egypte sous le nom de Fouadine, répond à la constitution chimique suivante :

Antimoine III pyrocatéchine de sulphonate de soude, c'est le néo-antimosane.

Instable sous cette forme, ce composé devient inaltérable en solution à 7 p. 100. Il se conserve alors parfaitement, même pendant la forte chaleur de l'été égyptien et peut être employé encore six mois après sa préparation.

La fouadine sous forme de solution à 7 p. 100 renferme 13,5 p. 100 d'antimoine trivalent. 1 cent. cube de fouadine correspond donc à 0 gr. 0085 d'antimoine.

Pour un adulte de 60 kilogrammes environ, la posologie est la suivante, d'après le Professeur Khalil.

Première injection	4 c. c. 5
Deuxième injection	3 c. c. 5
Troisième à dixième injection	5 cent. cubes.

En général, 10 injections suffisent; elles peuvent être faites

en quinze jours. Ces injections se font intramusculaires et sont absolument indolores. On n'observe pas de réaction locale comme avec l'émétique. Les phénomènes fâcheux sont minimes, quelquefois de légers vomissements, dus le plus souvent à des doses trop élevées. La concentration des solutions étant élevée permet de réduire la durée du traitement en réduisant le nombre des injections.

Les avantages de ce nouveau médicament sont évidents et marquent un gros progrès non seulement dans le traitement de la bilharziose où les résultats sont merveilleux, mais aussi dans d'autres maladies tropicales, en particulier dans la leishmaniose américaine (P. Mazza), dans le bouton d'Orient, où il commence à être expérimenté avec fruit.

CHAPITRE III

THÉRAPEUTIQUE STIBIÉE MODERNE

Nous nous proposons, dans ce chapitre, de faire une revue générale des indications de l'antimoine.

Nous nous arrêterons plus spécialement aux maladies dans lesquelles il a dépassé le stade de l'expérimentation, nous bornant à signaler simplement son emploi épisodique dans une foule d'autres affections.

TRYPANOSOMIASE.

En 1907, Plimmer et Thomson, de l'Institut Lister de Londres, employant du tartrate de sodium et d'antimoine, furent impressionnés par l'effet stérilisant merveilleux des injections sous-cutanées chez des rats atteints de trypanosomiase expérimentale.

Nicolle et Mesnil, en France, presque à la même époque, faisaient des expériences analogues sur des souris avec des solutions de tartre stibié.

Les résultats obtenus par ces auteurs parurent suffisants à Manson pour autoriser un essai clinique chez l'homme, mais les réactions locales très violentes en interdirent presque aussitôt l'emploi. L'échec fut de courte durée, car la découverte de la voie intraveineuse, utilisée dès 1909 par Broden et Rodain, puis par Lebœuf, amena rapidement entre leurs mains des résultats encourageants et mit en valeur une indication qui pourrait être bien tolérée.

A la suite des expérimentations de Laveran sur des cobayes

trypanosomés, L. Martin et H. Darré utilisèrent avec succès une médication double : l'émétine intraveineux associé à l'atoxyl intramusculaire.

D'autres méthodes ne tardèrent pas à être essayées : émé-tique en suspensions huileuses (Van Saceghem); d'autres sels furent employés, Heyden 471, Heyden 661 (Von den Branden), mais les résultats furent assez peu encourageants. En effet, il faut bien reconnaître que l'emploi de l'antimoine ne donne pas toujours de bons résultats. *In vitro*, son action trypanocide est merveilleuse. *In vivo*, il agit efficacement dans les trypanosomiasés animales (surra, dourine); dans la trypanosomiasé humaine, il n'en est pas de même. Son action est bien moins énergique, les rechutes ne sont pas rares et la maladie doit être traitée dès la première période.

En résumé, on doit retenir l'emploi très courant de l'antimoine dans la première période de la maladie du sommeil avec des résultats passables, et son utilisation associée à l'atoxyl. Il semble agir, dans ce deuxième cas, comme adjuvant de la cure arsenicale.

Il est étonnant de constater que l'antimoine, proche parent de l'arsenic, a donné en clinique des résultats assez différents de ceux sur lesquels on avait compté tout d'abord; malgré les brillants résultats expérimentaux, il n'a pas tenu ses promesses. L'arsenic reste encore le maître incontesté dans la trypanosomiasé humaine; par contre, l'antimoine se montre actif dans une série d'infections où l'arsenic reste complètement inactif.

LEISHMANIOSE.

Il est une affection dans laquelle l'antimoine se révèle comme un médicament de premier ordre. La leishmaniose viscérale est le triomphe de la médication stibiée; aussi est-il intéressant d'étudier d'une façon assez approfondie cette thérapeutique.

Le Kala-Azar est dû à un parasite découvert simultanément par Leishman et Donovan en 1903, qui appartient à la famille des trypanosomidés. Le genre leishmania présente de grandes affinités avec les trypanosomes.

Di Cristina et Caronia eurent l'idée que les leishmanies

pourraient être influencées par l'émétique, puisque les trypanosomes, leurs parents éloignés, l'étaient déjà. Les premières expériences réalisées confirmèrent leurs espoirs ; le traitement spécifique était découvert.

Si le traitement fut découvert en Europe, il faut bien avouer que c'est aux Indes, où la maladie sévit à l'état endémique, qu'il fut largement appliqué. Le Kala-Azar est, dans l'Inde surtout septentrionale, c'est-à-dire dans le Bengale et l'Assam, un véritable fléau. D'innombrables travaux sur son épidémiologie, son diagnostic, son traitement, ont été faits par les médecins Anglais et Hindous, nous permettant de bénéficier de leurs acquisitions et de leur expérience. Lorsqu'on divise schématiquement la leishmaniose viscérale en leishmaniose viscérale infantile ou méditerranéenne (*Leishmania infantum*) et en leishmaniose viscérale chez l'adulte ou Asiatique (*Leishmania Donovanii*), on répond plus à une division didactique qu'à une division réelle. Ces deux distinctions très tranchées tendent de plus en plus à disparaître ; des cas de leishmaniose viscérale chez l'adulte ont été observés en France et en Italie. Les différences semblent de jour en jour incertaines, aussi étudierons-nous le traitement de la leishmaniose viscérale méditerranéenne.

En France, la connaissance de la leishmaniose interne remonte à une vingtaine d'années à peine.

En 1912, le professeur d'Astros, de Marseille, avait observé dans son service un cas de splénomégalie avec température irrégulière et anémie marquée qui lui fit penser à un Kala-Azar sans que la preuve parasitologique en ait été donnée.

En 1914, la leishmaniose canine est mise en évidence par Pringault. Ce n'est qu'en 1918 que les docteurs Labbé, Ameuille et Targhetta, diagnostiquent chez trois enfants, dont deux Serbes, vivant depuis dix-huit mois à Nice, les trois premiers cas de leishmaniose viscérale, qu'ils publient sous le titre « Le Kala-Azar infantile en France ».

Depuis ces trois premiers cas observés, les choses ont bien changé, et on peut dire que sur le rivage méditerranéen la maladie est d'observation banale.

A peu près inconnue avant 1918, cette affection semble gagner du terrain, non seulement en France, mais à

l'étranger, en Italie, en Grèce, en Espagne, en Macédoine, voire même en Allemagne. On peut se demander si elle ne suivra pas le mauvais exemple de la fièvre ondulante.

De plus, depuis le premier cas signalé chez l'adulte par Carnot et Libert en 1921, la maladie a encore fait des progrès. On ne doit pas considérer la leishmaniose viscérale de l'adulte comme une maladie importée, une maladie coloniale, mais comme une maladie en train de devenir autochtone dans la région méditerranéenne.

C'est par un diagnostic rapide et un traitement bien mené qu'on pourra arriver à limiter, à circonscrire son étendue.

A défaut de preuves biologiques et microscopiques, nous avons à notre disposition, dans la leishmaniose comme dans la syphilis, un moyen de diagnostic très précieux : le traitement d'épreuve. Il consistera, par exemple, en une série de 12 injections de Stibyal intraveineux ; la maladie pouvant être mortelle, on ne devra pas le négliger.

Le traitement proprement dit est un traitement stibié. C'est véritablement dans cette affection que l'antimoine se révèle comme un médicament hors pair.

Les produits en usage sont très variables. L'émétique de potassium fut d'abord employé sous forme de solution de Castellani. Aux Indes, Rogers, Mackie, Brahmachari furent les premiers à l'employer. Puis, ce fut l'émétique de soude qui eut la vogue après les travaux de Christopherson.

A l'heure actuelle, une foule de produits ont été employés, puis laissés de côté. Nous nous arrêterons à ceux qui, suivant la majorité des auteurs, ont donné les meilleurs résultats.

En commençant leur étude clinique, nous voulons dire quelques mots sur leurs modes d'application. Ceux-ci varient suivant les sels employés, mais d'une manière générale les injections intraveineuses sont préférables, car elles sont plus actives et mieux tolérées.

Les composés organiques peuvent être très facilement injectés par voie intramusculaire, mais il semble qu'ils soient alors un peu moins actifs. Les autres voies d'introduction offrent peu d'intérêt et ne sont utilisées qu'à défaut des précédentes.

La posologie de l'antimoine a été sans cesse à l'étude depuis ces dernières années par suite de l'éclosion constante de nou-

veaux composés. Les doses sont variables suivant les auteurs. Il convient de commencer par de petites doses avant d'arriver à la dose limite.

Le tartre stibié est utilisé en solution à 2 p. 100 en injections intraveineuses tous les deux jours. On commence par 2 cent. cubes, et on peut arriver à atteindre progressivement 6, 8, et même 10 cent. cubes. Ce nombre d'injections varie, suivant les cas, de 6 à 20.

L'émétique de soude s'emploie avec les mêmes précautions, il doit être injecté par voie intraveineuse; les doses sont à peu près les mêmes que pour le tartre stibié.

Le néostibosane sera injecté à la dose moyenne de 0,30 par injection pendant huit jours (Voir *Néostibosane*, chap. II).

La posologie de l'uréastibamine a été codifiée par Brahmachari.

Pour un nourrisson	0,01 à 0,05
Pour un enfant	0,2 à 0,10
Pour un adulte	0,5 à 0,20

D'après l'auteur, on peut obtenir la guérison; on peut stériliser l'organisme en 12 injections en trente-deux jours, c'est-à-dire avec 2 gr. 60 d'uréastibamine.

Ce médicament présente un inconvénient : étant fabriqué aux Indes, il est difficile de se le procurer en France.

L'uréastibamine permet de pratiquer une réaction biologique très curieuse et très utile pour le diagnostic du Kala-Azar.

Chopra et Gupta, étudiant l'action pharmacologique des composés d'antimoine, remarquèrent que tous les composés organiques mis en contact avec le sérum de malades atteints de Kala-Azar donnaient immédiatement un *précipité massif*, tandis que les sérums indemnes montraient le plus souvent, soit un précipité léger, soit un simple trouble, ou ne changeaient pas du tout d'aspect.

La solution aqueuse d'uréastibamine à 4 p. 100 fut reconnue comme étant le réactif le plus sensible et définitivement choisie par ces auteurs.

Seule l'administration de quinine peut être une cause d'erreur de la réaction de Chopra et Gupta (Labernadie-Laffitte, *B. Soc. P. Ex.*, 13 févr. 1929).

Avant de la pratiquer, il convient de s'assurer par la réaction de Tanret que le malade n'a pratiquement pas de quinine dans sa circulation générale, ou laisser le malade pendant vingt-quatre heures sans

prise de quinine (V. Phinos). Ce dernier auteur fait la réaction de Chopra-Gupta avec une solution de néostibosane à 4 p. 100.

En résumé, les doses thérapeutiques varient essentiellement avec les composés. Il semble que les cures soient beaucoup plus rapides avec les composés organiques.

Les effets thérapeutiques de la médication stibiée sont remarquables. Le premier effet du traitement est d'amener une aggravation de tous les symptômes et de l'état général.

Mais l'amélioration ne tarde pas à apparaître, quelquefois même très rapidement. La fièvre tombe, l'état général se relève assez rapidement, la courbe du poids monte, les globules rouges se multiplient, la leucopénie fait place, mais très lentement, à une leucocytose normale. La splénomégalie est un symptôme extrêmement tenace et ne disparaît qu'en dernier lieu.

Par le traitement, les parasites sont détruits et finissent par disparaître complètement de l'organisme. Quand peut-on affirmer la guérison de la maladie? « La guérison paraît établie : quand la température reste normale, quand l'état général s'améliore progressivement, quand la spléno-hépatomégalie diminue, quand la formule sanguine se corrige progressivement. » (D'Elsnitz.)

Les résultats obtenus. — La guérison spontanée dans la leishmaniose viscérale est rare; elle aurait été constatée par certains auteurs (Jemma, Liguos) dans la proportion de 21 p. 100 des cas. En France, la mort était la terminaison habituelle de cette maladie, si bien qu'en 1915 le Docteur Camacho (Alexandre) pouvait écrire : « Le traitement de la maladie est incertain et la mortalité est énorme. »

Les injections de sels d'antimoine sont venues changer complètement le pronostic de cette affection redoutable. Des chiffres seront plus éloquents que tout raisonnement :

En 1914, les statistiques accusaient une mortalité de 90 p. 100;

En 1921, les Italiens Foti et Javaroni notaient 10 p. 100 de mortalité.

Aux Indes, Napier, après utilisation des composés aromatiques, serait arrivé à réduire à 2 p. 100 une mortalité qui était de 95 p. 100 avant l'ère thérapeutique.

Les statistiques méditerranéennes sont moins brillantes : Zahra-Neuman, dans l'île de Malte, où la mortalité infantile a pu cependant arriver à 88 p. 100 de guérison.

Les Italiens, à l'heure actuelle, n'ont qu'un pourcentage de 80 p. 100 de guérison.

En France :

D'Oelsnitz	70 à 80 p. 100 de guérisons.
Giraud	74 p. 100 de guérisons.

Ces statistiques sont suffisamment claires pour souligner l'importance et la nécessité du traitement stibié dans la leishmaniose interne.

A côté des leishmanioses viscérales que nous venons d'étudier, on doit citer les leishmanioses cutanées. Les composés trivalents se sont montrés particulièrement efficaces dans ces affections. La fouadine, en particulier dans la leishmaniose américaine (Mazza et Aranda) et le bouton d'Orient (M. Coussa), a donné de très bons résultats.

BILHARZIOSE.

On ne devrait pas limiter l'usage de l'antimoine aux leishmanioses, et une autre maladie à protozoaire, la bilharziose, allait offrir un nouveau champ d'expérimentation.

En 1915, Mac Donagh avait attiré l'attention sur l'emploi de l'émétique comme agent chimiothérapique contre les bilharzies. L'application de cette idée fut réalisée par J. B. Christopherson, de Kartoum, qui le premier publia un mémoire relatif à cette médication dans *The Lancet*, 7 sept. 1918, suivi d'un second, *The Lancet*, 14 juin 1919.

Avant cette époque, on avait surtout utilisé l'émétine intra-veineuse, qui semblait arrêter la ponte des bilharzies, mais qui, en réalité, agissait plutôt comme médicament symptomatique. Diamantis obtint ainsi, en 1916, quelques résultats.

C'est à J. B. Christopherson que nous devons la technique de la médication nouvelle que Rogers appliqua aux Indes sur une grande échelle. Le traitement spécifique était découvert.

Il s'adressa à la forme rectale fréquente aux Antilles, Indes, Japon, et surtout à la forme vésicale ou hématurie d'Égypte.

Cette hématurie d'Egypte est connue depuis la plus haute antiquité. Dans des momies datant de dix siècles avant l'ère chrétienne, Ruffer a trouvé des œufs calcifiés de bilharzies.

Quelle que soit la forme de bilharziose, l'émétique s'administre par la voie intraveineuse à doses fractionnées et progressives pour tâter la susceptibilité du malade et éviter les accidents d'intoxication. La posologie, variable suivant les auteurs, est la suivante : Christopherson commence par une injection de 0,03 pour 1 cent. cube d'eau distillée diluée au moment de l'emploi dans 2 cent. cubes d'eau salée. Il répète cette injection tous les deux jours en augmentant chaque fois de 3 centigrammes pour arriver à 12 centigrammes. Il répète ces injections jusqu'au moment où le malade a reçu au total 1 gr. 80.

Si le malade est bien surveillé, le succès est presque assuré, dit-il ; l'émétique tue les bilharziès, détruit les œufs et supprime ainsi la contamination du sol par les urines et les matières fécales.

A la suite de Christopherson, Fairley, de Melbourne (*Journ. of the Roy. Army med. Corps*, avril 1919), Taylor (*The Lancet*, 9 août 1919), Innes (*The Brit. Med. Journ.*, août 1919) employèrent sa méthode.

En France, Tanon, Cambassédès (Soc. m. et hyg. trop., 29 oct. 1920) purent signaler un cas de guérison de bilharziose rectale à la suite d'injections d'émétique.

L'introduction de la médication stibiée dans la bilharziose était chose faite. En 1928, le nombre des Egyptiens atteints de bilharziose, qui avaient été soumis à ce traitement dans les hôpitaux gouvernementaux de l'ankylostomiase et de la bilharziose, était de près de 400.000. Malgré leur habileté et leur expérience, les médecins traitants ne purent éviter dans nombre de cas l'apparition de complications parfois fatales. Un immense progrès fut réalisé avec la découverte des composés aromatiques trivalents.

En décembre 1928, au Congrès international des maladies tropicales tenu au Caire, le Professeur Khalil a rapporté les succès du traitement de la schistosomose par un nouveau produit stibié qu'il appelle fouadine et qui peut être donné intramusculaire sans inconvénient.

Pour plus de précisions, nous nous permettons de relater

l'article très documenté du Professeur Khalil et du Docteur Betache paru dans *The Lancet*. 1^{er} février 1930.

Ils utilisaient, en 1922, l'émétique intraveineux, et sur 4.014 cas examinés, quatre semaines après la fin du traitement, ils trouvaient des œufs dans les excréta de 1.317 sujets, c'est-à-dire un pourcentage de 32,8 p. 100. Ils n'indiquaient d'ailleurs pas s'il s'agissait d'œufs morts ou vivants.

Lors des premières expérimentations avec la foudanine, ils réexaminèrent 83 cas traités par ce composé, trois mois environ après la fin du traitement. Ils trouvèrent des œufs vivants chez deux sujets seulement. La guérison paraissait donc permanente dans 97,6 p. 100 des cas.

Bien que ces deux statistiques soient difficilement comparables, il n'en est pas moins vrai que la foudanine paraissait avoir une action extrêmement intéressante.

L'emploi de ce médicament ne tarda pas à dépasser les bornes de l'expérimentation, et c'est sur une grande échelle qu'il fut appliqué à l'Hôpital anthelminthique du Caire.

	ÉMÉTIQUE		FOUDANINE	
		p. 100		p. 100
Nombre de cas	4.000		1.000	
Guéris complètement	432	43,2	686	68,6
Guéris après 9 injections	0		590	59
Guéris après 10 injections	0		77	7,7
Guéris après 11 injections	0		19	1,9
Guéris après 12 injections	330	33,2	0	
Guéris après 13 injections	50	5	0	
Guéris après plus de 13 injections	52	5,2	0	
Durée du traitement, en jours	29		19	
Non guéris après cure complète	51	5,1	40	4
Non examinés après cure complète	16	1,6	14	1,4
Traitement incomplet	501	50,1	260	26
Traitement refusé	176	14,9	128	11,3

Ces statistiques nous inclinent à penser que l'antimoine a acquis droit de cité dans le traitement de la bilharziose et que la foudanine réalise dans cette affection une médication de choix, une médication véritablement spécifique, beaucoup mieux tolérée et aussi efficace que l'émétique intraveineux.

LÈPRE.

En 1920, l'antimoine eut un regain de popularité dans le traitement de la lèpre. Cawston, de Natal, rapporta des résultats remarquables obtenus avec l'émétique et avec une préparation colloïdale d'antimoine : l'oscol stibium.

Il donnait l'émétique sous forme d'injection intraveineuse ou sous forme de vin antimonié. A la suite de cette thérapeutique, il voyait ulcères et lépromes guérir cliniquement; des paralysies régresser et l'état général se relever d'une façon sensible. Uredish, en 1922, au Zouloulouland, faisait avec succès des expérimentations sur 200 malades.

Archibald signalait, en 1921, quelques améliorations avec le stibényl, et Tournier, en 1924, recommandait le kermès.

Malheureusement, cet enthousiasme ne dura pas. Déjà en 1923, Rodriguez et Eubanas rapportaient des résultats moins brillants. Depuis cette époque, quelques auteurs ont employé l'antimoine avec des résultats variables (Stein, Kingsburg, Versari, Paldrock).

Il est malaisé de faire l'étude critique de cette thérapeutique. La maladie de Hansen, par sa longue évolution coupée souvent de rémissions, rend difficile l'interprétation des résultats obtenus, mais il semble bien que l'antimoine n'est pas appelé à détrôner le chaulmoogra dans le traitement de cette affection.

FILARIOSE.

C'est à Rogers (1919) que l'on doit l'introduction des sels d'antimoine dans la filariose. Primitivement employés dans la filariose de Bancroft sous forme d'injections intraveineuses d'émétique, ces sels furent utilisés ensuite par Macfie (1920) dans le traitement du ver de Guinée.

Une méthode extrêmement simple et séduisante, préconisée par Tournier, consiste en l'administration de kermès en potion aqueuse à des doses variant de 0,15 à 0,40 par jour.

Entre les mains de Peltier et Dominique, cette méthode n'a pas donné de résultats très appréciables.

Les injections d'émétique sont généralement d'une assez

grande efficacité. Pour renforcer leur activité, ces deux auteurs ont eu recours à une méthode déjà imaginée en 1905 par Levaditi : association d'extraits d'organes à des dérivés métalliques.

Les sels d'antimoine, sous la forme d'une solution d'émétique à 1 p. 100 mis en contact avec un extrait frais d'organe, donneraient naissance à des complexes de matières protéiques auxquels l'antimoine serait fixé plus ou moins intimement. Les injections sont faites intramusculaires et s'accompagnent toujours de réactions générales de choc. Les résultats obtenus parurent encourageants.

D'une manière générale, l'émétique continue à être employé dans les filarioses, mais les résultats ne sont pas excellents, il est tout au plus un médicament utile, mais non spécifique. Le taux des microfilaires diminuerait malheureusement d'une façon passagère. Les composés aromatiques modernes n'ont guère amélioré le traitement de ces affections, et seul le néostibosane paraît être utilisé avec quelque succès.

LYMPHOGRANULOME INGUINAL.

Desténafo et Vaccarezza, de Buenos-Aires, ont étudié, au commencement de 1923, les effets des sels d'antimoine et spécialement des injections intraveineuses d'émétique dans le traitement de la poradénite inguinale. Ils ont alors traité systématiquement tous les malades de cette nature par ce médicament.

D'autres auteurs (Shattuck, Sézary et Lenègre) ont rapporté des résultats qui, sans être aussi merveilleux que ceux de Desténafo et Vaccarezza, protagonistes de la médication, n'en sont pas moins intéressants. Le sel à employer serait de préférence le stibyl en injection intraveineuse d'après Sézary et Lenègre. Employé à la clinique des maladies exotiques de la Faculté de Bordeaux, ce composé a paru donner parfois de bons résultats.

La maladie de Nicolas et Favre livrée à elle-même a duré plusieurs mois, parfois plus d'une année. Par des injections de sels d'antimoine, la guérison peut être obtenue en deux mois, quelquefois même en quatre semaines. Malheureusement les

effets ne sont pas constants; l'inconstance des résultats, les caractères de modifications que subissent les ganglions sous l'influence du traitement, la possibilité d'une récurrence, nous paraissent montrer qu'il ne s'agit pas d'une thérapeutique spécifique. Elle abrège la durée de la maladie et, de ce fait, mérite d'être conservée dans l'arsenal thérapeutique de cette affection.

GRANULOME VÉNÉRIEN

Dans le granulome vénérien, l'antimoine donne d'excellents résultats. Déjà, en 1913, Viana et Aragao employaient avec succès l'émétique intraveineux.

En 1920, Henry rapportait dans la *Revue de médecine et hygiène tropicale* huit observations de malades guéris par ce procédé.

Le thioglycollate d'antimoine (Shattuck, Randall), le stibényl (Giglioli) sont également efficaces dans le granulome vénérien dont l'antimoine constitue une médication véritablement spécifique.

ULCÈRE PHAGÉDÉNIQUE.

L'ulcère phagédénique des pays chauds est grandement amélioré par des injections d'émétique, disent Moustardier (*B. S. pat. ex.*, p. 339, 1932) et G. Sprenmolla (*Rinasc. med.*, 15 août 1926).

ADÉNOPATHIES.

Dans les adénopathies, ou plutôt dans certaines formes de tuberculose ganglionnaire avec monocytose, l'antimoine aurait une action trophique analogue à celle de l'arsenic et même supérieure (Chevallier, *B. et Mém. Soc. méd. hôp. de Paris*, 12 juin 1931).

Pour être complet, nous devons citer, en terminant, l'emploi épisodique de l'antimoine dans un certain nombre d'affections. Castellani l'a employé avec Chalmers dans le pian, Schochaert dans le sodoku, Desogus, Crecelius, Torrès, Lopez, Rodriguez dans la sclérose en plaques, L. Josa dans la tuberculose,

A. Perutz dans la syphilis, A. E. Jones, Duncan et David dans le chancre mou. Van den Branden note des résultats douteux à la suite du traitement de la mälaria par l'antimosan. En somme, l'antimoine n'a guère pénétré dans la thérapeutique de toutes ces affections et nous ne retiendrons de cette énumération que la diversité des expérimentations de ce vieux médicament.

CONCLUSIONS

L'antimoine, qui a joué un rôle si considérable à travers les siècles, semblait, il y a quelques années, en voie de disparaître de la pharmacologie.

Un renouveau apparaît avec le traitement des maladies tropicales. Après de nombreux essais expérimentaux, les composés stibiés se sont montrés pratiquement spécifiques dans le traitement de la leishmaniose et de la bilharziose. Ils revêtent une certaine utilité dans le traitement du granulome vénérien, de l'ulcère phagédénique, du lymphogranulome inguinal, de la filariose et de la trypanosomiase.

Ce renouveau thérapeutique a entraîné une succession de découvertes de composés organiques synthétiques trivalents et pentavalents qui ont doté la chimiothérapie moderne d'agents thérapeutiques nécessaires.

Vu : *Le Président de Thèse,*

H. BONNIN.

Vu : *Le Doyen de la Faculté,*

SIGALAS.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie,

TERRACHER.

BIBLIOGRAPHIE

Histoire thérapeutique.

Dictionnaire encyclopédique des Sciences médicales Dechambre.

- FARCHER (R. G.) : The role of antimony in tropical medicine. *J. Soc. Chem. Ind.*, Londres, 15 octobre 1920, p. 333.
- GROS (H.) : La victoire de l'antimoine. *Paris-Médical*, 1930, p. 335.
- KRIEGER (E.) : Histoire thérapeutique de l'antimoine. *Thèse Paris*, 1898.
- LÉVY-VALENSI : La guerre de l'antimoine. *Paris-Médical*, 2 mai 1931.
- LÉVY-VALENSI : Théophraste Renaudot. *Paris-Médical*, 4 octobre 1930.
- PILPOUL (P.) : La querelle de l'antimoine. *Thèse Paris*, 1918.
- POUZERGUES (J.) : Chimiothérapie de l'antimoine. *Le jeune médecin*, 1932.
- SCHMIDT (H.) : Les composés antimoniaux pentavalents en médecine tropicale. *Indian M. Gaz.*, novembre 1928, p. 643.
- SCHMIDT (H.) : Antimon in der Arzneimittelsynthese. *Chemie Hauptversammlung*, Frankfurt-a-M., 12 juin 1930.
- TROUSSEAU : Cliniques de l'Hôtel-Dieu.

Leishmaniose.

- ABRAMI (P.), GRÉGOIRE, WALLICH (R.) : Un cas de Kala-Azar autochtone de l'adulte. Splénectomie et antimoine. Guérison. *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. Paris*, 47, 20 novembre 1931, p. 1783.
- ANDERSON (C.) et BROU (R.) : Note sur un cas de Kala-Azar traité par le néostibosane et guéri. *Arch. Inst. Past. Tunis*, 19, septembre 1930, p. 332.
- ARTAMONOFF (A. S.) : Zur frage der verbreitung der innerlichen leishmaniasis in Samarkand und die heilung der krankheit durch die preparate des stibiums. *Arch. f. Schiffs u. Tropen Hyg.*, 31, janvier 1927, p. 32.
- BENSIS (W.) : Le Kala-Azar en Grèce; épidémiologie et clinique. *Presse Médicale*, 38, 13 mai 1931, p. 692.
- BETHELL (S. E.) : Neostibogan in Kala-Azar, series of cases. *China M. J.*, 45, janvier 1931, p. 17.
- BRAMACHARI (P. et U.) : Intensive antimonial treatment of Kala-Azar. *J. Trop. med. hyg.*, 34, 15 août 1931, p. 263.
- BRAMACHARI (U.) : The treatment of resistant cases of der mal leishmanoid. *Tr. Roy. Soc. med. hyg.*, 24, mars 1931, p. 565.
- BRAMACHARI (U.), DAS GUTPA (J. M.), BANERJEA (R.), BASU (B.) : The treatment of Kala-Azar with intramuscular injections of sodium n-phényl glycine amide 4-stibinate. *Tr. Roy. Soc. Trop. med. hyg.*, 26, avril 1930, p. 617.

- BRAMACHARI (U.) : The treatment of Kala-Azar^h with some new antimonial preparations. *J. Trop. med. hyg.*, 15 août 1921, p. 293.
- BRAMACHARI (U.) : Studies in Kala-Azar and chemotherapy of antimony. Treatment of Kala-Azar with intramuscular injection of sodium sulphométhyl stibanilate. *Tr. Roy. Trop. med. hyg.*, 31 janvier 1933, p. 389.
- CASSOUTE, GIRAUD (P.), TRABUC (P.) : Un nouveau cas autochtone de Kala-Azar chez l'adulte. Guérison par le traitement stibié. *Bull. et Mém. Soc. d'Hôp. Paris*, 24 juin 1932, p. 1070.
- CASSOUTE, POINSO et ZUCCOLI : A propos de 23 cas de Kala-Azar observés à la clinique médicale infantile de la Faculté de Marseille de 1926 à 1932. I^{er} Cong. intern. hyg. méd. Marseille, 20-25 septembre 1932.
- CHAUDON (M.) : Comment diagnostiquer le Kala-Azar méditerranéen, sa fréquence, son traitement. *Thèse de Montpellier*, 1931.
- CHEDID (P.) : Le stibyl dans le Kala-Azar infantile. *Bull. soc. péd. Paris*, 21 juin 1927, p. 292.
- CHOPRA (R. N.), GUTPA (J. C.), MULLICK (M. N.), DUTT GUTPA (A. K.) : Urea-stibol in the treatment of Kala-Azar. *Ind. med. Gaz.*, mai 1928, p. 252.
- CHOPRA (R. N.) : Therapeutics of antimony. *Ind. med. Gaz.*, LVIII, n° 4, janvier 1923.
- COULANGE (Marie) : Contribution nouvelle au traitement du Kala-Azar. *Thèse de Montpellier*, 1931.
- COUSSA (M.) : Contribution à l'étude et au traitement du bouton d'Alep. *Gaz. sc. méd. Bordeaux*, 25 septembre 1932, p. 615.
- ESCHBACH (H.) : Traitement par le tartrate d'antimoine et de sodium. Guérison. *Bull. et Mém. Soc. Hôp. Paris*, 12 novembre 1926, p. 1568.
- FANANO (V.) : Su di un caso di leishmaniosi interna infantile. *Il Policlino*, sez. prat., 26 juillet 1929, p. 1069.
- GIARDINA (A.) : La cura della leishmaniosi interna col tartrato di sodio e d'antimonio. *Riv. sanitaria Siciliana*, 15 décembre 1935.
- GIRAUD (P.), COULANGE (M^{lle}) : Le traitement du Kala-Azar chez l'enfant. *Presse Médicale*, 3 février 1932, p. 178.
- GIRAUD (P.) : Le Kala-Azar en France. *Presse Médicale*, 15 août 1931, p. 1213.
- GIRAUD (P.) : Le Kala-Azar infantile, 1 vol. chez Doin, Paris, 1933.
- GIRAUD (P.), MASSOT (M.) : Un cas de stibio résistance chez l'enfant. *Bull. soc. péd. Paris*, 17 mai 1927, p. 241.
- GIRAUD (P.) : Traitement du Kala-Azar infantile. *Marseille Médical*, 15 février 1926, p. 234.
- GRAY (W. H.), TREVAN (J. W.) : Experiments on antimony compounds used in the treatment of bilharzia disease and Kala-Azar. *Tr. Roy. Soc. Trop. med. hyg.*, novembre 1931, p. 447.
- JOANNIDÈS (N. Z.) : Neostibosan. *Dermat. Wchnschr.*, 21 février 1931, p. 280.
- KLIPPEL, MOUNIER, VINARD : Cas de Kala-Azar d'origine marocaine. Guérison par le stibényl. *Bull. et Mém. Soc. méd. hôp. Paris*, 20 janvier 1922, p. 76.
- MACKIE (F. B.) : Evidence of cure in the treatment of Kala-Azar by antimony. *Ind. med. Gaz.*, LVIII, n° 7, juillet 1933.
- MACKIE (F. B.) : Treatment of cases of Kala-Azar resistant to antimonyl tartrate with urea stibamine. *Ind. med. Res.*, n° 4, avril 1924.
- NAPIER (L. E.) : The treatment of Kala-Azar by meta chlor para acetyl aminophenyl stibiate of sodium (Heyden 471). *Ind. med. Gaz.*, 1923.

- NAPIER (L. E.) : The pentavalent compounds of antimony in the treatment of Kala-Azar. (Stibosan-693 von Heyden.) *Ind. med. Res.*, 1^{er} juillet 1927, p. 181.
- NAPIER (L. E.) : The pentavalent compounds of antimony in the treatment of Kala-Azar. (Amino stibura, Urea stibamine, Neostam.) *Ind. med. Res.*, avril 1929, p. 301.
- NAPIER (L. E.), MULICK (M. N.) : The intensive treatment of Kala-Azar by Neostibosan. *Ind. med. Gaz.*, juin 1929, p. 314.
- NAPIER (L. E.) : Composés pentavalents d'antimoine dans le Kala-Azar, 254 cas traités par néostibosan. *Ind. med. Res.*, janvier 1932, p. 719.
- OELSINITZ (D') : Les agents thérapeutiques du Kala-Azar méditerranéen. *Presse Médicale*, 25 mai 1932, p. 832.
- OELSINITZ (D'), LIOTARD (M.) : Le diagnostic et le traitement de la leishmaniose viscérale. *Bull. et Mém. Soc. méd. hôp. Paris*, 8 février 1932, p. 126.
- OELSINITZ (D') : Diagnostic et traitement du Kala-Azar méditerranéen de l'enfant et de l'adulte, 1 vol. chez Masson, Paris, 1933.
- OELSINITZ (D'), CARCOPINO : Uréastibamine dans le Kala-Azar. *Bull. et Mém. Soc. méd. hôp. Paris*, 20 octobre 1933.
- PHINOS (V.) : Die behandlung von Kala-Azar mit Neostibazan. *Arch. Schiffs. u. Tropen Hyg.*, octobre 1932, p. 515.
- PONTANO (T.) : Leishmaniosi in soggetto di 32 anni contrata in abruzzo. *Il Policlinico*, sez. prat., 9 décembre 1929, p. 1783.
- PUECH : Le Kala-Azar d'origine française. *Thèse Paris*, 1923.
- PUFF (G.) : Zur Behandlung der Kala-Azar mit Neostibosan. *Arch. f. Schiff. u. Tropen Hyg.*, janvier 1930, p. 53.
- RENAULT (J.), MONIER-VINARD et GENDRON : Traitement du Kala-Azar par stibényl. *Bull. et Mém. Soc. méd. hôp. Paris*, n° 34, 1932.
- ROEHL (W.) : Recherches chimiothérapiques sur les préparations d'antimoine dans le Kala-Azar expérimental de l'hamster. *Ind. med. Gaz.*, octobre 1929, p. 563.
- SMYLY (H. J.) : Administration d'émétique par différentes voies. *Ann. Trop. méd.*, juillet 1927, p. 171.
- STRUTHERS (E. B.) : Le néostibosan dans le Kala-Azar. 87 cas. *China M. J.*, janvier 1931, p. 1.
- STRUTHERS : Traitement du Kala-Azar par le stibosan (Heyden 471) et antimosan (661). *China M. J.*, sept. 1927, p. 755.
- SUR (S. N.) et NEOGI (S. K.) : Novo stiburea in the treatment of Kala-Azar. *Ind. med. Gaz.*, mai 1933, p. 273.
- TIMPANO (P.) : La leishmaniosi interna negli adulti in Italia. *Il Policlinico*, sez. prat., 2 juin 1930, p. 837.
- VERSPUCK (G. E. H.) et MIJNSEN : Un cas de Kala-Azar. *Nederlandsch Tijds. voor Gen.*, 15 déc. 1928, p. 6251.
- ZAHRA-NEUMANN (C.) : La leishmaniose infantile dans l'île de Malte. *Journ. Trop. med. hyg.*, vol. XXXIII, n° 21, 1930.

Trypanosomiase.

- DUBOIS (A.) : Effets trypanocèdes de nouveaux dérivés d'antimoine. *Ann. Soc. belge méd. trop.*, 31 août 1931, p. 275.
- LÉPINE (P.) : Action trypanocède du thiopiopanól sulphonate d'antimoine et de sodium. *Comptes rendus Soc. biol.*, 12 juin 1931, p. 594.

- MANSON BAHR (P.) : The intervenous use of stibénylin treatment of human trypanosomiasis and Kala-Azar. *The Lancet*, 1920, p. 178.
- MARTIN (L.) et DARRÉ (H.) : Association atoxyl émétique dans le traitement de la trypanosomiase. *Bull. Soc. P. ex.*, 11 novembre 1908.
- MARTIN (G.) et LEBGUEF : Sur le traitement de la trypanosomiase humaine. *Bull. Soc. P. ex.*, 14 octobre 1908, p. 508.
- MESNIL (P.) et BRIMONT (E.) : Sur l'action de l'émétique dans les trypanosomiasés. *Bull. Soc. P. ex.*, janvier 1908, p. 44.
- VAN SACEGHEM (R.) et NICOLAS (E.) : L'émétique dans le traitement des trypanosomiasés. *Bull. Soc. P. ex.*, 13 décembre 1916.
- WALRAVENS (P.) : Émétique par voie buccale. *Ann. Soc. belge méd. trop.*, 31 mars 1930, p. 85.
- PLIMMER et THOMSON : Further results of the experimental treatment of trypanosomiasis in rats. *Proced. Roy. Soc.*, London, sér. B, vol. LXXX, 1907, p. 4.

Bilharziose.

- BARNEOUD : La bilharziose vésicale au Maroc. *Marseille méd.*, 1, 5 avril 1930, p. 453.
- BERNARD : Le traitement de la bilharziose viscérale. *Arch. de pharm. et méd. mil.*, 88, juin 1928, p. 939.
- CAWSTON (F. G.) : A consideration of some cases of bilharzia disease treated with preparations of antimony other than tartar emetic. *J. Trop. med. hyg.*, 33, 1^{er} novembre 1930, p. 317.
- CAWSTON (F. G.) : Intravenous injections of tartar emetic. *Kenya and East Afric. J.*, janvier 1930.
- CHRISTOPHERSON (J. B.) : The success fall use of antimony in bilharziasis. *The Lancet*, Londres, 1918, p. 325.
- CHRISTOPHERSON : The treatment of bilharziasis with antimony. *J. Trop. med. hyg.*, 15 juin 1923, p. 211.
- DAVID (C.) : Cas de bilharziose traitée par l'émétique. *Bull. et Mém. Soc. méd. Paris*, 25 février 1928, p. 94.
- DONAGH (Mc.) : The treatment of bilharziasis with antimony. *J. Trop. med. hyg.*, 16 avril 1923.
- FORNARA (L.) : Émétique par voie rectale dans la bilharziose intestinale. *Ann. Soc. belge méd. trop.*, 1^{er} avril 1926.
- KHALIL (M.), NAZMY (M.), PETER, SALAH (M.) et HUSSEIN-BITACHE (M.) : Traitement de la bilharziose par la foudanine. *Pratique méd.*, 1^{er} juillet 1929, p. 3.
- KHALIL (M.) et BITACHE (M. H.) : Treatment of bitharziasis with anew compound foudadin report ou 2.041 cas. *The Lancet*, 1^{er} février 1930, p. 234.
- LAMPE (P. H. J.) : Bilharzia treatment. Experience gained from more than 3.000 tartar emetic injections. *J. Trop. med., hyg.*, 1^{er} janvier 1926.
- LAUMONIER (J.) : Thérapeutique chimique de la bilharziose. *Bull. gén. de thérap.*, 1923, p. 113.
- LOW (G. C.) et FRANKLIN (B. H.) : New antimony preparations in the treatment of mediterranean leishmaniasis and Japanese schistosomiasis. *The Lancet*, 20 février 1932, p. 395.
- MACIEL (H.) : Préparations d'antimoine dans la bilharziose intestinale. *Scienza med.*, décembre 1928, p. 578.

- MACKENZIE (A.) : Fatalities following the administration of intravenous tartar emetic. *Trans. of Roy. Soc. Trop. med.*, 5 mars 1932, p. 407.
- MAZZA (S.) et ARANDA : Fudadiversuche bei der amerikanischen Leishmaniose. *Arch. f. Schiffs. u. Trop. Hyg.*, n° 10, 1934, p. 583.
- POMMÉ et SABAGH (A. K.) : Un cas de bilharziose vésicale à Damas traité par injections intraveineuses d'antimoine. *Bull. Soc. P. ex.*, 11 octobre 1922.
- RUBITSCHUNG (O.) : Von der bilharziosis in Palastina und der behandlung mit « antimosan ». *Arch. f. Schiffs. Trop. Hyg.*, janvier 1928, p. 32.
- SHATTUCK (G. C.) : Further use of antimony thio glycollami de in bilharziosis and in trypanosomiasis. *J. Trop. med. hyg.*, 1^{er} février 1930, p. 33.
- WILSON (H. F.) : Rectal administration of tartared antimony in bilharziasis. *Brit. med. Journ.*, janvier 1922, p. 137.

Lèpre.

- ARCHIBALD (R. G.) : Notes on a case of tubercular leprosy treated by intravenous injections of stibenyl. *J. Trop. med.*, 1^{er} novembre 1921.
- CAWSTON (F. G.) : Antimony and sulphur in the treatment of lepers. *J. Trop. med.*, 1^{er} novembre 1922.
- CAWSTON (F. G.) : Antimony in leprosy. *J. Trop. med.*, 15 mars 1924.
- CAWSTON (F. G.) : Antimony in the treatment of lepers and hydatid disease. *J. Trop. med.*, 1^{er} février 1922.
- CAWSTON (F. G.) : Antimony in leprosy. *South. Afric. med. Rec.*, 22 décembre 1923.
- KINGSBURY (J.) : New antimony compound. *Arch. dermat. and syphil.*, décembre 1934, p. 1053.
- MUIR (E.) : Iodide antimony treatment of leprosy. *Ind. med. Res.*, octobre 1927, p. 507.
- PALDROCK (A.) : Zur Behandlung der Lepra mit Fudadin Neostibosan und R. 103. *Arch. f. Schiffs u. Trop. Hyg.*, mars 1932, p. 135.
- RODRIGUEZ (J.) et EUBANA (F.) : Treatment of leprosy with antimony. *Philippine J. Sc.*, décembre 1923, p. 575.
- TOURNIER (E.) : De l'emploi du kermès dans le traitement de la lèpre. *Bull. Soc. P. ex.*, novembre 1924, p. 761.
- VERSARI : L'antimonio nella cura della lepra. *Riforma medica*. n° 3, 1923, p. 53.
- VIGNE (P.) et FOURNIER (A.) : Acquisitions récentes sur la lèpre. *Marseille méd.*, 25 juin 1923.
- WILDISH (G. H.) : Antimony in leprosy. *J. Trop. med.*, 15 avril 1922.

Lympho-granulome inguinal.

- DESTÉNAFO (P.) et VACCAREZZA (R. F.) : 85 cas de poradénite inguinale subaiguë traités par injections d'émétique. *Presse méd.*, 12 novembre 1927, p. 1378.
- GAGE (I. M.) : Granuloma inguinale. *Arch. of dermat. syphil.*, vol. VII, n° 3, mars 1923.
- SHATTUCK (G. C.) : Treatment of inguinal granuloma with thryo glycollate of antimony. *Amer. Journ. Trop. med.*, 6, 1926, p. 307.

- SÉZARY et LENÉGRE : Le traitement de la lympho-granulomatose inguinale par les sels d'antimoine. *Bull. Soc. fr. dermat. et syphil.*, 7 juillet 1932, p. 1183.
- SIDLICK (D. M.) : Granuloma inguinale of the face and mouth. *Arch. of dermat. syphil.*, juin 1927.
- SIMON (R.) : Traitement du lympho-granulome par des injections intra-veineuses d'émétique. *Arch. franco-belges de chir.*, août 1927, p. 708.

Filariose.

- MACFIE (J. W. S.) : Tartar emetic in Guinea Worm infections. *Ann. of Trop. med. paras.*, vol. XIV, n° 2, juin 1920.
- PELTIER et DOMINIQUE (H.) : Action du mélange émétique extrait d'organes dans le traitement de la dracunculose. *Bull. Soc. P. ex.*, 12 octobre 1924.
- SHERWANI (A. H. K.) : Neostibiosan in chyluria. *Ind. med. gaz.*, février 1932, p. 83.
- TOURNIER (E.) : Kermès dans la draconculose. *Bull. Soc. P. ex.*, 8 novembre 1922.
- TOURNIER (E.) : Traitement du ver de Guinée par des sels d'antimoine. *Bull. Soc. P. ex.*, 1923.

